

DAS VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN
GEGEN DAS EPSTEIN-BARR VIRUS
NACH TRANSFUSIONEN

BARBARA WEICK

1972

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.K.BETKE

DAS VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN GEGEN DAS EPSTEIN-BARR
VIRUS NACH TRANSFUSIONEN.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Weick

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.O.GOETZ

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 1972

DAS VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN GEGEN DAS EPSTEIN-BARR
VIRUS NACH TRANSFUSIONEN.

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung	Seite	1
Methodik	Seite	4
Ergebnisse	Seite	9
Diskussion	Seite	18
Zusammenfassung	Seite	26
Literatur	Seite	27

Herrn Prof.Dr.O.GOETZ gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des interessanten Themas und für seine fachliche Beratung bei der Ausarbeitung des Themas.

Mein Dank gilt auch Fräulein Nickel für die gewissenhafte Pflege der Zellkulturen und Fräulein Oettrich für die freundliche technische Hilfe.

Die Untersuchungen wurden durch eine Sachbeihilfe der Friedrich-Baur-Stiftung gefördert.

Einleitung:

Der britische Chirurg Denis BURKITT, der in Uganda arbeitete, beschrieb 1958 zum ersten Mal einen malignen Tumor (2), welcher besonders bei Kindern auftritt und vor allem die Kiefer- und Orbitalregion sowie die Ovarien befällt. Morphologisch handelt es sich um ein Lymphosarkom, das unter dem Namen "BURKITT-Lymphom" bekannt wurde. Bemerkenswert ist seine typische geographisch begrenzte, gürtelförmige Verteilung in Zentralafrika (3, 11, 30). Sie ist abhängig von Höhe, Temperatur und Niederschlagsmenge und erstreckt sich zwischen dem 15. und 20. Grad südlich und nördlich des Äquators. Das Gebiet zeigt eine jährliche Niederschlagsmenge von 500 mm, die Temperatur im kältesten Monat beträgt etwa 15,5 Grad C. In einer Höhe von 1500 m kommt der Tumor nur sehr selten vor. Diese Parameter lassen an eine virale Ätiologie des Tumors denken, wobei Arthropoden das Virus übertragen könnten (4). Weiterhin zeigt der Tumor eine charakteristische Altersverteilung (30). Er tritt bis zum 3. Lebensjahr sehr selten auf, im Alter zwischen 6 und 7 Jahren ist der Gipfel

der Häufigkeit erreicht, danach fällt er stark ab. Nach dem 20. Lebensjahr treten BURKITT-Lymphome sehr selten auf. Die Geschlechtsverteilung liegt bei 3:1 zu ungunsten der Knaben.

EPSTEIN und BARR konnten 1964 elektronenmikroskopisch Viruspartikel in BURKITT-Lymphom Zellkulturen nachweisen, die aus Lymphoblasten bestanden (9). Das Virus, das zur Herpesgruppe gehört, wurde unter dem Namen EPSTEIN-BARR Virus (EBV) bekannt.

Dem Ehepaar HENLE gelang es 1966 Antikörper (AK) gegen das EBV im Blut von BURKITT-Tumorkranken mit Hilfe des Immunofluoreszenztestes nachzuweisen (12). Mit der Immunofluoreszenzmethode wurden nun neue Wege beschritten, um die Verbreitung und die Bedeutung des EBV bei verschiedenen Erkrankungen zu erforschen. Dabei stellte man fest, daß das Virus weltweit verbreitet ist (6, 16, 22) und daß 100% der BURKITT-Tumorkranken Antikörper gegen das EBV in ziemlich hohen Titern besitzen (12). Außerdem zeigte es sich, daß auch gesunde Personen - 10% der Kleinkinder und 85% der Erwachsenen - sowie Personen, die

an anderen Krankheiten litten, Antikörper gegen das Virus, jedoch in niedriger liegenden Titern, haben (12, 13, 16, 22). Eine weitere Rolle spielen die sozialen Verhältnisse: Kinder aus schlechten sozialen Schichten erwerben früher Antikörper als Kinder aus besseren sozialen Verhältnissen (13, 16, 23, 24). Ferner wurde festgestellt, daß EBV Infektionen mit ungefähr gleicher Häufigkeit auftreten wie andere virale Krankheiten, z.B. Röteln, Poliomyelitis (6).

Eine weitere wichtige Rolle scheint das EPSTEIN-BARR Virus bei der infektiösen Mononukleose (IM) zu spielen (14, 28). In der akuten Phase der Erkrankung steigt der Titer der EBV AK stark an. Die Antikörper bleiben gewöhnlich über das ganze Leben.

Ein weiteres Krankheitsbild wird mit dem EBV in Zusammenhang gebracht: das sogenannte Posttransfusions-Syndrom, das nach größeren Mengen von Bluttransfusionen, wie sie besonders bei offenen Herzoperationen gegeben werden, auftritt. Die Symptome sind ähnlich der IM: Fieber, Drüsenschwellungen und Blutbildveränderungen.

Meine Aufgabe war es nun, herauszufinden, in wie weit Antikörper gegen das EBV nach Transfusion auftraten. Zu diesem Zweck wurden Seren von Patienten, die sich offenen Herzoperationen unterzogen, untersucht.

Material und Methoden:

Wir wandten die indirekte Immunofluoreszenzmethode von HENLE (1966) an (12).

Zellen:

Herr Prof. HENLE stellte uns freundlicherweise die Zellen zur Verfügung. Wir benützten den stark virushaltigen EB₃-Stamm. Die Zellen wurden in 100 ml Steilbrustflaschen bei 37 Grad C gezüchtet. Das Nährmedium hatte folgende Zusammensetzung:

- 80% Eagle's Basal Medium
- 10% fetales Kälberserum
- 10% NaHCO₃-Lösung (5,6%ig)
- 100 I.E./ml Streptomycin
- 100 I.E./ml Penicillin

Fütterung:

Einmal wöchentlich wurden die Kulturen halbiert und das fehlende Volumen durch frische Nährlösung ersetzt.

Zellausstriche:

3 bis 4 Tage blieben die Zellen in argininfreiem Medium. Dadurch erhöhte man die Anzahl der Zellen mit EBV Strukturprotein um den Faktor von 5-10 (15). PULVERTAFT (1) fand heraus, daß BURKITT-Tumorzellen in Suspensionskulturen wachsen und nicht am Glas des Röhrchens festhaften. Bei 1800 U/min wurde die Zellsuspension 20 Minuten lang zentrifugiert; die überstehende Flüssigkeit schütteten wir bis auf wenige Tropfen weg. In diesen wurden die zurückbleibenden Zellen aufgeschwemmt und mit einer Öse auf Mikroobjektträger, 7 x 30 mm große Glasplättchen, ausgestrichen. Nach dem Lufttrocknen bei Raumtemperatur wurden die Ausstriche dann 10 Minuten lang in Aceton fixiert und bis zum Test bei -20 Grad C gelagert.

Die indirekte Immunofluoreszenzmethode:

Mit ihrem einen Ende klebten wir nun 7 dieser vorbereiteten Glasplättchen auf einen normal großen Standardobjektträger. Auf das andere Ende, das frei vom Objektträger abstand, wurde jetzt das zu testende Serum aufgetragen mit einer Verdünnung von 1:10 in Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (PBS) (5). Durch eine Nummer auf dem Objektträger kennzeichneten wir jedes einzelne Glasplättchen. In einer feuchten Kammer wurden die mit Serum beladenen Glasplättchen eine halbe Stunde inkubiert. Dabei konnte eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem EBV und eventuell im Serum vorhandenen Antikörpern stattfinden. Danach wurden die Standardobjektträger mit den Glasplättchen nach unten in PBS gefüllte Küvetten gehängt, so daß die Mikroobjektträger voll im Puffer hingen. Mit einem Magnetrührer wurden die Zellausstriche eine halbe Stunde lang gewaschen; nach 10 Minuten wechselten wir immer den PBS aus. Bei dieser Prozedur wurde nur das menschliche Serum abgewaschen, nicht aber der vielleicht zustande gekommene Antigen-Antikörperkomplex. Anschließend beschickten wir die

Zellen mit einem Antihuman-Globulin. Es stammte vom Kaninchen und war an den Fluoreszenzfarbstoff Fluoresceinisothiozyanat (FITC) konjugiert. Dieses "Rabbit Antiserum to Human γ G Immunoglobulin Fluorescein conjugated" bezogen wir von den Hyland Laboratories, Los Angeles, Calif. In Vorversuchen bestimmte man zuerst die Gebrauchsverdünnung dieses Konjugates.

Die Mikroobjektträger wurden dann - wie oben beschrieben - behandelt und zum Schluß noch kurz in destilliertes Wasser getaucht. Nach dem Trocknen brach man die Glasplättchen vom Standardobjektträger ab. Einzelnen und mit der Zellseite nach unten wurden sie auf frische Standardobjektträger in ein Gemisch von 2 Teilen PBS und 1 Teil Glycerin eingebettet.

Zur Beurteilung des Präparates verwendete man ein Photomikroskop der Firma Wild, Heerbrugg, Schweiz. Als Lichtquelle diente eine Quarzjod-Lampe 12/100 W. Der Filtersatz bestand aus:

FITC - Blaulicht - Sperrfilter

FITC - Blaulicht - Fluoreszenzerregerfilter

BG 23 Rotdämpfungsfilter für FITC - Blaulicht -
Fluoreszenz
Wärmeschutzfilter

Als Kontrollen dienten bei jeder Färbung ein bekanntes positives und ein bekanntes negatives Serum sowie ein nur mit PBS beladener Zellausstrich.

Seren:

Die Seren stammen von Patienten, die sich in der Herzchirurgischen Abteilung in der Chirurgischen Universitätsklinik München einer offenen Herzoperation mit extrakorporalem Kreislauf (Herz-Lungenmaschine) unterzogen. Dabei erhielten sie mehrere Blutkonserven.

Die Patienten waren zwischen 4 und 69 Jahre alt und litten teils an angeborenen, teils an erworbenen Herzfehlern. Alle Patienten zeigten keine klinischen Symptome einer aktiven EBV-Infektion.

Die Seren wurden zu folgenden Zeitpunkten abge-

nommen:

<u>Zeitpunkt I:</u>	vor der Operation
<u>Zeitpunkt II:</u>	1 Woche nach der Operation
<u>Zeitpunkt III:</u>	2 - 4 Wochen nach der Operation
<u>Zeitpunkt IV:</u>	8 - 10 Wochen nach der Operation
<u>Zeitpunkt V:</u>	6 - 18 Monate nach der Operation

Aus technischen Gründen gelang es nicht immer, zu jedem Zeitpunkt von jedem Patienten Serum zu bekommen. Wir erhielten jedoch in der Regel so viele Seren der Patienten, daß wir das Verhalten des EBV AK-Titers daraus erkennen konnten.

Bis zum Test wurden alle Seren bei -20 Grad C aufbewahrt und dann mit einer Verdünnung von 1:10 in PBS verwendet.

Ergebnisse:

Bei der Auswertung zeigten positive Präparate bei etwa 2 - 8% der vorhandenen Zellen ein helles, gelbgrünes Fluoreszieren. Die Intensität der Brillanz und des Aufleuchtens wurde berücksichtigt: eine sehr

helle, kräftige Fluoreszenz wurde mit +++, eine weniger starke Brillianz mit ++ und ein schwaches, aber dennoch gut erkennbares Aufleuchten mit + bezeichnet.

Die zwei- und dreifach positiven Seren wurden austitriert. Es wurden dabei Serumverdünnungen von 1:20, 1:40, usw. verwendet. Der Arbeitsgang war der gleiche wie oben beschrieben. Der Endtiter wurde durch den reziproken Wert der Verdünnung, bei der das Präparat eben noch aufleuchtete, errechnet.

Tabelle 1:

Alter	Anzahl	-	+	++	+++	%
4 - 9 Jahre	48	21	19	6	2	56
10 - 19 Jahre	38	13	14	11	Ø	66
20 - 49 Jahre	56	15	21	14	6	73
50 - 69 Jahre	6	Ø	4	2	Ø	100
	148	49		99		

Tabelle 1:

Vorkommen von AK gegen das EBV bei einer Gruppe von 148 Patienten zu Zeitpunkt I.

Aus Tabelle 1 entnimmt man, daß von 148 untersuchten Seren, die zum Zeitpunkt I abgenommen wurden, 99 positiv (67%) und 49 negativ (33%) waren. Die Häufigkeit der AK gegen das EBV nimmt mit steigendem Alter zu. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten über das Vorkommen von EBV AK innerhalb der ersten drei Lebensjahre mußte wegfallen, da unser jüngster Patient 4 Jahre alt war. Jedoch geht aus einer Arbeit (27) aus unserem Labor hervor, daß 50% der Kinder in den ersten 6 Lebensmonaten AK gegen das EBV aufweisen. Hierbei handelt es sich wohl um diaplazentar übertragene AK der Mutter. Nach einem Minimum von 10% im zweiten Lebenshalbjahr kommt es zu einem langsamen AK-Anstieg.

Für die nächste Auswertung konnten von den 148 Seren 118 herangezogen werden. Man kann sie in 3 Gruppen einteilen.

Tabelle I

Anzahl d. Pat.	E B V A K - T I T E R				
	Z.P.I	Z.P.II	Z.P.III	Z.P.IV	Z.P.V
14	∅	∅	∅	∅	∅
14	∅	1:10	1:10	1:10	1:10
27	1:10	1:10	1:10	-	1:10
6	1:40	1:80	1:80	-	-
6	1:40	1:40	1:40	-	-
7	1:80	1:80	1:80	-	-
1	1:1280	-	1:1280	-	-
1	1:20	1:10	1:10	-	-
5	1:80	1:40	1:40	-	-
3	1:80	1:80	1:40	-	-
3	1:160	1:80	1:80	-	-

Op.

Tabelle I: Das Verhalten des EBV AK-Titers vor und nach der Operation bei einer Gruppe von 87 Patienten.

Z.P. = Zeitpunkt der Serumabnahme

Z.P.I = vor der Operation; Z.P.II = 1 Woche,

Z.P.III = 2 - 4 Wochen, Z.P.IV = 8 - 10 Wochen,

Z.P.V = 6 - 18 Monate nach der Operation.

Zu Gruppe I faßten wir 87 Patienten zusammen. Tabelle I veranschaulicht das Verhalten des EBV AK-Titers vor und nach der Operation.

In 14 Seren konnten wir zu allen Zeitpunkten einen negativen EBV AK-Titer nachweisen. 27 Seren zeigten zu allen Zeitpunkten einen Titer von 1:10. Bei 6 Patienten betrug der EBV AK-Titer 1:40, bei 7 Patienten lag ein Titer von 1:80 vor, und ein Patient hatte einen Titer von 1:1280 vor der Operation (Z.P.I). Auch bei diesen Seren erkannte man, daß der Titer 2 - 4 Wochen nach der Operation (Z.P.III) unverändert war.

Bei 14 Patienten war der EBV AK-Titer vor der Operation (Z.P.I) negativ. Zu den postoperativen Zeitpunkten zeigte er eine Höhe von 1:10.

6 Patienten wiesen vor der Operation (Z.P.I) einen Titer von 1:40 auf; zu den Zeitpunkten II (eine Woche nach der Op) und III (2 - 4 Wochen nach der Op) betrug er 1:80.

12 Patienten hatten vor der Operation (Z.P.I) einen höheren Titer als nach der Operation: bei 1 Patient sank der Titer von 1 : 20 auf 1 : 10 ab, bei 8 Patienten von 1 : 80 auf 1 : 40 und bei 3 Patienten von 1 : 160 auf 1 : 80. Es muß darauf hingewiesen werden, daß es sich hierbei jeweils nur um eine Titerstufe handelt, so-
daß ein echter Abfall nicht gesichert ist.

Tabelle II

Anzahl d. Pat.	E B V A K - T I T E R				
	Z.P.I	Z.P.II	Z.P.III	Z.P.IV	Z.P.V
4	Ø	1:40	1:10	1:10	-
1	Ø	1:80	1:10	-	-
2	1:10	1:40	1:10	-	-
2	1:10	1:80	1:10	-	-

Op.

Tabelle II:

Das Verhalten des EBV AK-Titers vor und nach der Operation bei einer Gruppe von 9 Patienten.

Z.P. = Zeitpunkt der Serumabnahme

Z.P.I = vor der Operation, Z.P. II = 1 Woche, Z.P.III = 2-4 Wochen, Z.P.IV = 8 - 10 Wochen, Z.P.V = 6 - 18 Monate nach der Operation.

Zu Gruppe II faßten wir 9 Patienten zusammen, deren EBV AK-Titer ein für diese Gruppe typisches Verhalten zeigte.

Bei 5 Patienten war der Titer vor der Operation (Z.P.I) negativ. 4 von ihnen erreichten 1 Woche nach der Operation (Z.P.II) eine Titerhöhe von 1:40 und ein Patient einen Titer von 1:80. 2 - 4 Wochen und 2 - 3 Monate nach der Operation (Z.P.III und Z.P.IV) wiesen die obengenannten Patienten einen Titer von 1:10 auf, auch der oben erwähnte Patient mit Titer 1:80 hatte zu Zeitpunkt III (2 - 4 Wochen nach der Op) einen Titer von 1:10.

Bei 4 Patienten betrug der EBV AK-Titer vor der Operation (Z.P.I) 1:10. Zu Zeitpunkt II (2 - 4 Wochen nach der Op) war der Titer angestiegen: bei 2 der 4 Patienten betrug der Titer 1:40 und bei den letzten 2 Patienten hatte der Titer eine Höhe von 1:80 erreicht. 2 - 4 Wochen nach der Operation (Z.P.III) war der EBV AK-Titer bei allen auf einen Wert von 1:10 abgesunken.

Das Verhalten des EBV AK-Titers in dieser Gruppe

ist also charakterisiert durch einen negativen bis geringen Wert vor der Operation; kurz danach erfolgt ein Anstieg des Titors. Mehrere Wochen nach der Operation ist der Titer auf einen Wert von 1:10 abgefallen, wie Tabelle II zeigt.

Tabelle III

Anzahl d.Pat.	E B V A K - T I T E R				
	Z.P.I	Z.P.II	Z.P.III	Z.P.IV	Z.P.V
2	∅	1:10	1:10	1:40	1:40
3	∅	1:10	1:10	1:80	1:80
2	∅	1:10	1:80	-	1:80
3	1:10	1:10	1:80	1:80	-
1	∅	1:40	1:80	-	-
1	1:10	1:40	1:80	-	-
10	1:10	1:80	1:80	-	-

Op.

Tabelle III: Das Verhalten des EBV AK-Titors vor und nach der Operation bei einer Gruppe von 22 Patienten.
 Z.P. = Zeitpunkt der Serumabnahme
 Z.P.I = vor der Operation, Z.P.II = 1 Woche, Z.P.III = 2 - 4 Wochen, Z.P.IV = 8 - 10 Wochen, Z.P.V = 6 - 18 Monate nach der Operation.

Gruppe III gehören 22 Patienten an, deren EBV AK-Titer ein für diese Gruppe charakteristisches Verhalten zeigten: Der Titer steigt stark an.

2 Patienten hatten vor der Operation einen negativen EBV AK-Titer. 4 Wochen nach der Operation betrug der Titer 1:10. Er stieg dann zu den späteren Zeitpunkten (Z.P.IV und Z.P.V) auf 1:40 an. Bei 3 weiteren Patienten verhielt sich der Titer ähnlich, jedoch war er zu Zeitpunkt IV und V auf 1:80 angestiegen. Bei 2 anderen Patienten war der Titeranstieg auf 1:80 bereits zu Zeitpunkt III erreicht. In einem Fall war postoperativ ein rascher Anstieg des Titers zu beobachten: schon nach einer Woche betrug der Titer 1:40 und stieg zu Zeitpunkt III (2 - 4 Wochen nach der Op) auf 1:80 an.

10 Patienten hatten vor der Operation einen EBV AK-Titer von 1:10. Postoperativ, zu Zeitpunkt II und III, war er auf 1:80 angestiegen. Bei 3 Patienten, die vor der Operation ebenfalls einen Titer von 1:10 aufwiesen, war der Anstieg auf 1:80 erst zu Zeitpunkt III und IV nachzuweisen. In einem Fall war präoperativ ein EBV AK-Titer von 1:10, zu Zeitpunkt II ein Titer von 1:40 und zu Zeitpunkt III eine Titerhöhe von 1:80 zu messen.

Tabelle III veranschaulicht die Ergebnisse bei Gruppe III.

Diskussion:

Das Posttransfusions-Syndrom ist ein Krankheitsbild, das besonders nach offenen Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf auftritt. Bei diesen Operationen erhalten die Patienten große Mengen von Bluttransfusionen.

Schon 1960 und in den darauffolgenden Jahren wurde über die Symptome des Posttransfusions-Syndromes berichtet (8, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 29). Sie treten 3 - 6 Wochen nach der Operation auf und sind bei 3 - 11% der Patienten, die sich einer offenen Herzoperation unterzogen, beobachtet worden. Diese Symptome ähneln jenen der infektiösen Mononukleose (IM). Die charakteristischen Merkmale der Erkrankung sind: Fieber, Splenomegalie und atypische Lymphozyten im peripheren Blutbild. Aber auch andere Symptome der IM kommen beim Posttransfusions-Syndrom vor:

Pharyngitis, Lymphadenitis, ein rötelnähnlicher Hautausschlag, Hepatomegalie, unterschiedlich lange Inkubationszeiten und der benigne Verlauf der Erkrankung. Während das Fieber meist nach kurzer Zeit wieder verschwindet, sind Splenomegalie und atypische Lymphozyten oft noch Monate nach dem Eingriff nachweisbar.

1966 gelang es KÄÄRIÄINEN (18) ein Virus der Herpesgruppe, das Cytomegalievirus (CMV), zu isolieren. Bei einem IM-ähnlichen Krankheitsbild, wie es nach offenen Herzoperationen und den damit verbundenen großen Mengen von Bluttransfusionen auftritt, beobachtete man einen bedeutenden Anstieg der komplementbindenden AK gegen das CMV. Dieses Krankheitsbild wurde als Cytomegalie-Mononukleose bezeichnet. Diese Mononukleose unterscheidet sich von der gewöhnlichen IM durch einen negativen heterophilen Agglutinationstest (Paul BUNNELL). Außerdem fehlt eine exsudative Pharyngitis und Lymphknotenvergrößerungen. Auch andere Autoren (8, 10, 17, 19, 21) bestätigten die Untersuchungen von KÄÄRIÄINEN.

Ein weiteres Virus der Herpesgruppe wurde mit dem Posttransfusions-Syndrom in Verbindung gebracht: das EPSTEIN-BARR Virus (EBV) (10, 17). Nach Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf und den damit verbundenen zahlreichen Bluttransfusionen kam es zu einem signifikanten EBV AK-Titeranstieg, wie HENLE und GERBER berichteten.

Wir untersuchten Seren von 118 Patienten prä- und postoperativ auf das Vorkommen von EBV AK. Entsprechend des Verhaltens des AK-Titers zu den einzelnen Zeitpunkten vor und nach der Operation unterteilten wir diese Patienten in 3 Gruppen:

Der Gruppe I gehören 87 Patienten (73,7 %) an. Davon zeigten 75 Patienten (63,5 %) zu allen Zeitpunkten einen konstanten EBV AK-Titer. Bei 12 Patienten (10,2 %), deren AK-Titer vor der Operation relativ hoch war, sank der Titer nach der Operation ab.

Eine Übertragung des EBV durch die zahlreichen Bluttransfusionen ist bei dieser Gruppe sehr wahr-

scheinlich auszuschließen.

9 der von uns untersuchten Patienten (7,6 %) zeigten in der frühen postoperativen Phase einen Anstieg des EBV AK-Titers. Nach 2 - 4 Wochen war der Titer jedoch wieder abgefallen. Diese Patienten faßten wir zu Gruppe II zusammen.

Der Gruppe III gehören 22 Patienten (18,7 %) an, die einen EBV AK-Titeranstieg aufwiesen, der zum Teil noch Monate nach dem Eingriff bestand. 10 Patienten (8,5 %) dieser Gruppe zeigten einen verzögerten Anstieg des EBV AK-Titers. Bei den restlichen 12 Patienten (10,2 %) war ein rascher Titeranstieg zu beobachten.

Zusammenfassend konnten wir bei insgesamt 26,3 % unserer untersuchten Patienten einen EBV AK-Titeranstieg feststellen.

GERBER (10) fand bei seinen Untersuchungen bei 9 % der Patienten, die präoperativ keine AK gegen das EBV aufwiesen, einen AK-Titeranstieg. HENLE (17)

untersuchte Seren von 229 Patienten. Davon wiesen postoperativ 17 Patienten (8 %) einen EBV AK-Titeranstieg auf. Von diesen 17 Patienten hatten 6 vor der Operation keine AK gegen das EBV, die restlichen 11 zeigten schon präoperativ einen positiven EBV AK-Titer.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Werten anderer Autoren (10, 17) ist nicht möglich, da die Methode in den einzelnen Laboratorien verschieden ist. Durch Austausch von Seren stellte PORTER (24) fest, daß der Durchschnittstiter der positiven Seren in ihrem Labor etwa 574 beträgt; bei HENLE liegt er bei den gleichen positiven Seren bei 108, was einem Unterschied von 1 : 5,3 entspricht. Die Autoren konnten nachweisen, daß Unterschiede in den benützten antihuman IgG-Reagenzien vorhanden sind.

Die Ätiologie des Posttransfusions-Syndroms ist nicht geklärt. Das Auftreten des Syndroms ist unabhängig von dem Alter, dem Geschlecht der Patienten, der Ätiologie der Herzerkrankung (angeboren oder erworben), der Dauer der Transfusion, der Menge der

erhaltenen Blutkonserven (10 - 20), der hypothermischen Operationstechnik und dem jahreszeitlichen Auftreten der Erkrankung (29). Als weitere Ursache für das Posttransfusions-Syndrom konnte man eine Empfindlichkeitsreaktion gegen die Herz-Lungenmaschine sowie gegen die Substanzen, mit denen die Maschine vorbereitet wird, ausschließen. Denn bei Patienten, die ohne sie operiert wurden, trat ebenfalls die Erkrankung auf (17, 25). Auch Medikamente, die in der postoperativen Behandlung gegeben werden, wurden als Ursache ausgeschlossen (26).

Zahlreiche Autoren (8, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 29) und auch wir nehmen an, daß das Krankheitsbild des Posttransfusions-Syndroms durch eine Virusinfektion im Zusammenhang mit den zahlreichen Transfusionen auftreten kann. Dabei spielen das CMV und das EBV wahrscheinlich eine bedeutende Rolle.

Die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem EBV ist hoch (85% der Erwachsenen). Bei Herzoperationen wird das Blut von besonders zahlreichen Spendern

infundiert. Es ist zu vermuten, daß einige der Spender schon vor der Blutentnahme mit dem EBV in Berührung gekommen und chronisch latente Träger des EBV sind (aus technischen Gründen war es nicht möglich, die Spenderkonserven auf EBV AK zu untersuchen). Bei Transfusionen könnte nun eine Übertragung des EBV stattfinden.

Bei einem Teil der Patienten der Gruppe III kam es offensichtlich zu einer Primärinfektion: vor der Operation wiesen sie einen negativen EBV AK-Titer auf. Zu den postoperativen Zeitpunkten zeigte sich ein rascher Titeranstieg. Andere Patienten dieser Gruppe wiesen bereits vor der Operation einen leichten positiven AK-Titer auf. Postoperativ war auch bei ihnen ein rascher EBV AK-Titeranstieg zu erkennen. Man kann hierbei an einen Boostereffekt gegen das EBV denken.

Bei den zu Gruppe II zusammengefaßten Patienten läßt das Verhalten des EBV AK-Titers zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten an eine Übertragung

von EBV AK durch die Transfusion denken. Passiv übertragene Antikörper haben eine Halbwertszeit von 13 - 20 Tagen (7). Dadurch erklärt sich der Abfall des EBV AK-Titers nach 2 - 4 Wochen.

Diese Ergebnisse zeigen, daß bei der Entstehung des Posttransfusions-Syndroms das EBV eine Rolle spielen könnte. Dabei hat die verschiedene Behandlung des Spenderblutes keine besondere Bedeutung. HENLE (17) fand heraus, daß sowohl nach Gaben von frischem Blut als auch nach Transfusionen von länger gelagertem Citratblut ein AK-Anstieg erfolgt.

Das EBV gehört zur Herpesgruppe. Von den Viren dieser Gruppe ist bekannt, daß sie nach einem Latenzstadium von vielen Jahren nach der Primärfektion durch den Stress einer Operation, durch die geschwächte Abwehrlage des Organismus und durch die Bluttransfusion selbst, virulent werden können.

Zusammenfassung:

Wir untersuchten Seren auf Antikörper gegen das EPSTEIN-BARR Virus von 118 Patienten im Alter von 4-69 Jahren. Die Patienten unterzogen sich offenen Herzoperationen mit der Herz-Lungenmaschine. Dabei erhielten sie mehrere Blutkonserven.

Bei 26,3 % der Patienten beobachteten wir einen EBV AK-Titeranstieg nach den Transfusionen. Das Verhalten des EBV AK-Titers vor und nach der Operation ließ bei 7,6 % der Patienten eine passive Übertragung der Antikörper gegen das EBV vermuten. Dagegen nahmen wir bei 6,7 % der Patienten eine Primärfektion mit dem EBV an. Bei 11,9 % der Patienten ließ das Verhalten des EBV AK-Titers vor und nach der Operation an einen Boostereffekt gegen das EBV denken.

Unsere Untersuchungen erbrachten Ergebnisse, die eine Beteiligung des EBV beim Posttransfusions-Syndrom in Betracht ziehen könnten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BURCHENAL, J., BURKITT, D.P.: Treatment of Burkitt's Tumour.
Springer 1967, S. 24
- 2) BURKITT, D.P.: Sarcoma Involving Jaws in African Children.
Brit.J.Surg. 46, 218-233 (1959)
- 3) BURKITT, D.P., DAVIES, J.N.P.: Lymphoma Syndrome in Uganda and Tropical Africa.
Med.Press 245, 367-369 (1961)
- 4) BURKITT, D.P.: Observations on the Geography of Malignant Lymphoma.
E.Afr.med.J., 38, 511-514 (1961)
- 5) BUSBY, D.W.G., HOUSE, W., MCDONALD, J.R.: Dulbecco's Phosphate Buffered Saline.
Virol.Techn., London 1964, S. 125
- 6) DEMISSIE, A., SVEDMYR, A.: Age Distribution of Antibodies to EB Virus in Swedish Females as Studied by Indirect Immunofluorescence on Burkitt Cells.
Acta path.microbiol.scand. 75, 457-465 (1969)
- 7) DIXON, F.J., TALMAGE, D.W., MAURER, P.H., DEICHMÜLLER, M.: The half-life of homologous γ -globulin (antibody) in several species.
J.exp.Med. 96, 313 (1952)

- 8) EMBIL, J.A., FOLKINS, D.F., HALDANE, E.V., VAN ROOYEN, C.E.: Cytomegalovirus Infection Following Extracorporal Circulation in Children.
Lancet 1, 1151-1155 (1968)
- 9) EPSTEIN, M.A., ACHONG, B.G., BARR, Y.M.: Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma.
Lancet, 1, 702-703 (1964)
- 10) GERBER, P., WALSH, J.H., ROSENBLUM, E.N., PURVELL, R.H.: Association of EB-Virus Infection with the Post-Perfusion Syndrome.
Lancet 1, 593-596 (1969)
- 11) HADDOW, A.J.: An Improved Map for the Study of Burkitt's Lymphoma Syndrome in Africa.
E.Afr.med.J. 40, 429-432 (1963)
- 12) HENLE, G., HENLE, W.: Immunofluorescence in Cells Derived from Burkitt's Lymphoma.
J.Bact. 91, 1248-1256 (1966)
- 13) HENLE, G., HENLE, W.: Immunofluorescence, Interference and Complement Fixation Technics in the Detection of the Herpes-Type Virus in Burkitt Tumor Cell Lines.
Cancer Res. 27, 2442-2446 (1967)
- 14) HENLE, G., HENLE, W., DIEHL, V.: Relation of Burkitt's Tumor Associated Herpes-Type Virus to Infectious Mononucleosis.
Proc.nat.Acad.Sci. 59, 94-101 (1968)

- 15) HENLE, W., HENLE, G.: Effect of Arginine-Deficient Media on the Herpes-Type Virus Associated with Cultured Burkitt Tumor Cells.
J.Virol. 2, 182-191 (1968)
- 16) HENLE, G., HENLE, W., CLIFFORD, P., DIEHL, V., KAFUKO, G.W., KIRYA, B.G., KLEIN, G., MORROW, R.H., MUNUBE, G.M.R., PIKE, P., TUKEL, P.M., ZIEGLER J.L.: Antibodies to Epstein-Barr Virus in Burkitt's Lymphoma and Control Groups.
J.Nat.Cancer Inst. 43, 1147-1157 (1969)
- 17) HENLE, W., HENLE, G., SCRIBA, M., JOYNER, C.R., HARRISON, F.S., VON ESSEN, R., PALOHEIMO, J., KLEMOLA, E.: Antibody Responses to the Epstein-Barr Virus and Cytomegaloviruses after Open-heart and other Surgery.
New Engl.J.Med., 282, 1068-1074 (1970)
- 18) KÄÄRIÄINEN, L., PALOHEIMO, J., KLEMOLA, E., MÄKELÄ, T., KOIVUNIEMI, A.: Cytomegalievirus-Mononucleosis: Isolation of the Virus and Demonstration of Subclinical Infections After Fresh Blood Transfusion in Connection with Open-heart Surgery.
Ann.Med.exp.Fenn. 44, 297-301 (1966)
- 19) KÄÄRIÄINEN, L., KLEMOLA, E., PALOHEIMO, J.: Rise of Cytomegalovirus Antibodies in an Infectious-mononucleosis-like Syndrome after Transfusion.
Brit.Med.J. 1, 1270-1272 (1966)

- 20) KREEL, I., ZAROFF, L.I., CANTER, J.W., KRASNA, I., BARONOFKY, I.D.: A Syndrome Following Total Body Perfusion.
Surg.Gynec.Obstet. 111, 317-321 (1960)
- 21) LANG, D.J., SCOLNIK, E.M., WILLERSON, J.T.:
Association of Cytomegalovirus Infection with the Postperfusion Syndrome.
New Engl. J.Med. 278, 1147-1149 (1968)
- 22) NIEDERMANN, J.C., EVANS, A.S., SUBRAHMANYAN, L.:
MC COLLUM, R.W.: Prevalence, Incidence and Persistence of EB Virus Antibody in Young Adults.
New Engl.J.Med. 282, 361-365 (1970)
- 23) PEREIRA, M.S., BLAKE, J.M., MACREA, A.D.: EB Virus Antibody at Different Ages.
Brit.Med.J. 4, 526-527 (1969)
- 24) PORTER, D.D., WIMBERLY, I., BENYESH-MELNICK, M.:
Prevalence of Antibodies to EB Virus and Other Herpesvirus.
J.Amer.Med.Ass. 208, 1675-1679 (1969)
- 25) REYMANN, M.D.: Postperfusion syndrome: A review and report of 21 cases.
Amer.Heart J. 72, 116-123 (1966)
- 26) SMITH, D.R.: A Syndrome Resembling Infectious Mononucleosis After Open-heart Surgery.
Brit.Med.J. 1, 945-948 (1964)

- 27) STRASSER, H.: Das Vorkommen von Antikörpern gegen das Epstein-Barr-Virus bei Kindern und Erwachsenen. Dissertation, München 1972
- 28) WAHREN, B., LANTORP, K., STERNER, G., ESPMARK, A.: EBV Antibodies in Family Contacts of Patients with Infectious Mononucleosis.
Proc.Soc.exp.Biol. 133, 934-939 (1970)
- 29) WHEELER, E.O., TURNER, J.D., SCANNELL, J.G.: Fever, Splenomegaly and Atypical Lymphocytes: A Syndrome Observed after Cardiac Surgery Utilizing a Pump Oxygenator.
New Engl.J.Med. 266, 454-456, (1962)
- 30) WRIGHT, D.H.: The Epidemiology of Burkitt's Tumor.
Cancer Res. 27, 2424-2438 (1967)

Lebenslauf

Am 28.6.1948 wurde ich in Hanau/Main als Tochter des Arztes Dr.med.Helmut Weick und seiner Ehefrau Gisela, geb. Franz, geboren. Im Oktober 1948 zogen wir nach Bruchköbel bei Hanau. Mein Vater ließ sich hier als praktischer Arzt nieder. Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Bruchköbel, danach das Realgymnasium für Mädchen in Hanau. 1965 wechselte ich die Schule und besuchte das Realgymnasium für Mädchen in Friedberg/Hessen. Hier legte ich 1966 meine Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1966/67 studierte ich ein Semester Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Mit dem Sommersemester 1967 begann ich in München mein Medizinstudium. Im Herbst 1968 bestand ich das Vorphysikum; im Herbst 1969 legte ich das Physikum ab. Im Herbst 1972 werde ich das medizinische Staatsexamen antreten.

